

10/522405 18 JAN 2005

DT05 Rec'd PCT/PTO 18 JAN 2005

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年 7月18日  
Date of Application:

出願番号 特願2002-209165  
Application Number:

[ST. 10/C]: [JP 2002-209165]

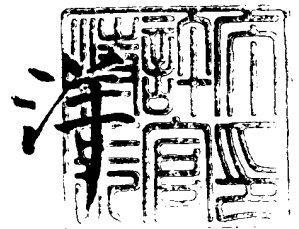
出願人 三共株式会社  
Applicant(s):

BEST AVAILABLE COPY

2004年 7月22日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願

【整理番号】 2002106SZ

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/00

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

    【氏名】 浅井 史敏

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

    【氏名】 稲葉 寿守

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

    【氏名】 小川 武利

【特許出願人】

    【識別番号】 000001856

    【氏名又は名称】 三共株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100081400

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 大野 彰夫

【選任した代理人】

    【識別番号】 100092716

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 中田 ▲やす▼雄

【選任した代理人】

    【識別番号】 100115750

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 矢口 敏昭

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100119622

【弁理士】

【氏名又は名称】 金原 玲子

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100120293

【弁理士】

【氏名又は名称】 中谷 智子

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010216

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704937

【包括委任状番号】 9704935

【包括委任状番号】 0113519

【包括委任状番号】 0113520

【包括委任状番号】 0118274

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 抗動脈硬化用医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

A D P 受容体拮抗剤と A C A T 阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与することを特徴とする、動脈硬化症又は動脈硬化に由来する疾患の予防又は治療の為の医薬組成物。

【請求項 2】

A D P 受容体拮抗剤が、5 - [ ( 2 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン、N - [ 2 - ( メチルチオ ) エチル ] - 2 - [ ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) チオ ] - 5 ' - アデニル酸・モノヒドライド・ ( ジクロロメチレン ) ジフォスホン酸、2 - プロピルチオ - 5 ' - アデニル酸・モノヒドライド・ ( ジフルオロメチレン ) ジフォスホン酸、メチル ( + ) - ( S ) -  $\alpha$  - ( 2 - クロロフェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - アセテート又は 2 - アセトキシ - 5 - (  $\alpha$  - シクロプロピルカルボニル - 2 - フルオロベンジル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン、或いはそれらの薬理上許容される塩である、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 3】

A D P 受容体拮抗剤が、5 - [ ( 2 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン又はその薬理上許容される塩である、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 4】

A D P 受容体拮抗剤が、N - [ 2 - ( メチルチオ ) エチル ] - 2 - [ ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) チオ ] - 5 ' - アデニル酸・モノヒドライド・ ( ジクロロメチレン ) ジフォスホン酸又はその薬理上許容される塩である、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 5】

A D P 受容体拮抗剤が、メチル ( + ) - ( S ) -  $\alpha$  - ( 2 - クロロフェニル

) - 6, 7-ジヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-5 (4H) -アセテート  
又はその薬理上許容される塩である、請求項1の医薬組成物。

【請求項6】

ADP受容体拮抗剤が、メチル (+) - (S) -  $\alpha$  - (2-クロロフェニル)  
) - 6, 7-ジヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-5 (4H) -アセテート  
・硫酸塩である、請求項1の医薬組成物。

【請求項7】

ADP受容体拮抗剤が、2-アセトキシ-5- ( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン又はその薬理上許容される塩である、請求項1の医薬組成物。

【請求項8】

ADP受容体拮抗剤が、2-アセトキシ-5- ( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン又は2-アセトキシ-5- ( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン・塩酸塩である、請求項1の医薬組成物。

【請求項9】

ACAT阻害剤が、2, 6-ジイソプロピルフェニル-N- [(2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル) アセチル] スルファメート、(S) - 2', 3', 5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- $\alpha$ -ドデシルチオ- $\alpha$ -フェニルアセタニリド、(-) - 4- [(4R, 5R) - 2- [3- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレイドメチル] - 4, 5-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル] フェニルフォスフェート、N- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - 2-テトラデシルチオアセタミド、トランス-1, 4-ビス [ [1-シクロヘキシル-3- (4-ジメチルアミノフェニル) ウレイド] メチル] シクロヘキサン、1-ベンジル-1- [3- (ピラゾール-3-イル) ベンジル] - 3- [2, 4-ビス (メチルチオ) - 6-メチルピリジン-3-イル] ウレア、N- (4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、又は、N- (1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチル

インドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、或いは、それらの薬理上許容される塩である、請求項1乃至8の医薬組成物。

【請求項10】

ACAT阻害剤が、(±)-N-(1, 2-ジフェニルエチル)-2-(2-オクチルオキシフェニル)アセタミド、2, 6-ジイソプロピルフェニル-N-[ (2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル)アセチル]スルファメート、(1S, 2S)-2-[3-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-ノニルウレイド]シクロヘキサン-1-イル-3-[ (4R)-N-(2, 2, 5, 5-テトラメチル-1, 3-ジオキササン-4-カルボニル)アミノ]プロピオネート、(S)-2', 3', 5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- $\alpha$ -ドデシルチオ- $\alpha$ -フェニルアセタニリド、1-(3-ターシャリーブチル-2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレア・モノ塩酸塩、(-)-4-{ (4R, 5R)-2-[3-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレイドメチル]-4, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル}フェニルフォスフェート・モノナトリウム塩、N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-[4-[2-(オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]アセタミド、N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-テトラデシルチオアセタミド、トランス-1, 4-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]シクロヘキサン、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]ウレア、N-(4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド・硫酸塩である、請求項1乃至8の医薬組成物。

【請求項11】

ACAT阻害剤が、(S)-2', 3', 5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- $\alpha$ -ドデシルチオ- $\alpha$ -フェニルアセタニリド、(-)-4-{ (4R, 5

R) - 2 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレイドメチル] - 4, 5 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル] フェニルフォスフェート、トランス - 1, 4 - ビス [ [1 - シクロヘキシル - 3 - (4 - ジメチルアミノフェニル) ウレイド] メチル] シクロヘキサン、1 - ベンジル - 1 - [3 - (ピラゾール - 3 - イル) ベンジル] - 3 - [2, 4 - ビス (メチルチオ) - 6 - メチルピリジン - 3 - イル] ウレア、又は、N - (1 - オクチル - 5 - カルボキシメチル - 4, 6 - ジメチルインドリン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド或いはそれらの薬理上許容される塩である、請求項 1 乃至 8 の医薬組成物。

#### 【請求項 1 2】

ACAT 阻害剤が、N - (1 - オクチル - 5 - カルボキシメチル - 4, 6 - ジメチルインドリン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩である、請求項 1 乃至 8 の医薬組成物。

#### 【請求項 1 3】

ACAT 阻害剤が、N - (1 - オクチル - 5 - カルボキシメチル - 4, 6 - ジメチルインドリン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド硫酸塩である、請求項 1 乃至 8 の医薬組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、アデノシン - 5' - ジホスフェート（以下、ADP と略す。）受容体拮抗剤とアシル補酵素 A：コレステロール・アシル・トランスフェラーゼ（以下、ACAT と略す。）阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の、動脈硬化症又は動脈硬化に由来する疾患の予防又は治療の為の医薬組成物に関する。

#### 【0002】

#### 【従来の技術】

食事の欧米化や人口の高齢化等に伴い、アテローム性動脈硬化症は増加の一途を辿っている。アテローム性動脈硬化症は、心筋梗塞、脳梗塞、脳溢血又は末梢循環障害等の主因となるため、その有効な予防法及び治療法に対する要求が高い

。アテローム性動脈硬化症をもたらす危険因子として、高脂血症（特に、高コレステロール血症）、高血圧症又はインスリン抵抗性に基づく糖代謝異常等を挙げることができる。また、これらの危険因子が合併症（シンドローム X）として発症する場合も多く、互いに病因が絡み合っていると考えられている {ダイアビティス, 第37巻, 第1595頁 (1988年) [Diabetes, 37, 1595 (1988)]}。

#### 【0003】

アテローム性動脈硬化症を予防または治療する目的で、高脂血症（特に、高コレステロール血症）、高血圧症、またはインスリン抵抗性に基づく糖代謝異常等の各危険因子を軽減する試みがこれまでなされてきた。しかし、例えば3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A（以下、HMG-CoAと略す。）還元酵素阻害剤は、高脂血症を改善し、その結果としてアテローム性動脈硬化症の抑制効果を発揮するが、重症の高脂血症または動脈硬化症患者に対しては、HMG-CoA還元酵素阻害剤の単剤での効果は、十分であるとは言えず、真にかつ有効なアテローム性動脈硬化症の予防薬又は治療薬の開発が必要とされていた {バイオケミカル・エト・バイオフィジカ・アクタ, 第960巻, 第294頁 (1988) [Biochim. Biophys. Acta, 960, 294 (1988)]}。

#### 【0004】

ところで、食物中のコレステロールは、遊離コレステロールとして腸管粘膜細胞に吸収され、そこでACATによってエステル化され、コレステロールエステルとして血液中に移行することが知られている。ACAT阻害剤は、泡沫細胞でのコレステロールのエステル化を阻害し、コレステロールの蓄積を減少させ、粥状病変の形成及び発展を抑制する為、動脈硬化症に対して有効であることが知られている。

#### 【0005】

一方、動脈硬化症の進展には血小板も関与しており、血小板凝集抑制剤が動脈硬化症に対して有効であることも知られている。また、血小板の活性化と凝集に重要な血小板活性化物質としては、コラーゲン及びトロンビンのような様々な刺激によって、血管系の血小板及び損傷した血液細胞、内皮又は組織から放出されるADPを挙げることができる。ADPは、時にP<sub>2</sub>T受容体とも呼ばる、ADP



受容体を介して血小板を活性化する。その結果、たくさんの血小板が結合し、大きな血小板凝集物となり安定化される。凝集を媒介する血小板 A D P 受容体は、A D P およびその幾つかの誘導体により活性化され、アデノシン-5'-トリホスフェートとその幾つかの誘導体によって拮抗される。従って、血小板 A D P 受容体は、プリン及び／又はピリミジンヌクレオチドによって活性化される P<sub>2</sub>T 受容体ファミリーのメンバーである。また、血小板からの A D P 放出の減少または A D P 受容体数及びシグナリングの減少に由来するヒトとラットの遺伝障害の研究は、血小板凝集に於ける A D P と A D P 受容体そのものの重要な役割を確証している。

#### 【 0 0 0 6 】

ここで、高脂血症及び動脈硬化症に対して、脂質低下作用のある薬剤を 2 種以上組み合わせて処方することが有効なことが知られている {ザ・ワシントン・マニュアル・オブ・メディカル・セラピューティクス, 第 29 版 (1998 年) [The Washington Manual of Medical Therapeutics, 29th Edition, by Department of Medicine, Washington University School of Medicine (1998)]}。また、新たな作用機作の脂質低下剤を既存の薬剤と組み合わせて処方する事の有効性も指摘されている {ダイアビート・アンド・メタボリズム・(パリ), 第 21 巻, 第 139 頁 (1995 年) [Diabete & Metabolisme (Paris), 21, 139 (1995)]}。しかし、どの薬剤を組み合わせれば、真に有効かつ安全な脂質低下剤又は動脈硬化症の予防薬又は治療薬になり得るかは、依然として不明なところが多く残されている。また、薬剤によっては毒性が強いものもあり {例えば、ドラッグズ・オブ・ザ・フューチャー, 第 25 巻, 第 171 頁 (2000 年) [Drugs of the Future, 25, 171, (2000)] 等}、その毒性を回避することが、多剤との併用療法に於いて重要とも考えられ、即ち、どの作用機作の薬剤を選択するのが、最も重要とも考えられる。

#### 【 0 0 0 7 】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明者等は、動脈硬化症の予防と治療の重要性に鑑みて種々研究を重ねた結果、A D P 受容体拮抗剤と A C A T 阻害剤を組み合わせて使用することにより、

大動脈における動脈硬化抑制と四肢関節部での黄色腫の発症抑制作用が向上し、動脈硬化症或いは、虚血性心疾患、虚血性脳疾患又は末梢循環不全症等の動脈硬化に由来する疾患の予防薬又は治療薬（特に、治療薬）として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

#### 【0008】

本発明の目的は、ADP受容体拮抗剤とACAT阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の、動脈硬化症或いは、虚血性心疾患、虚血性脳疾患又は末梢循環不全症等の動脈硬化に由来する疾患の予防又は治療のための医薬組成物を提供することである。

#### 【0009】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明の医薬組成物の有効成分は、ADP受容体拮抗剤とACAT阻害剤である。

#### 【0010】

本発明の医薬組成物の有効成分の一つであるADP受容体拮抗剤は、例えば、USP 4,051,141又はUSP 4,127,580に記載された、5-[ (2-クロロフェニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン {5-[(2-chlorophenyl)methyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine}、

USP 5,955,447に記載された、N-[2-(メチルチオ)エチル]-2-[ (3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ]-5'-アデニル酸・モノハイドライド・(ジクロロメチレン)ジフォスホン酸 {N-[2-(methylthio)ethyl]-2-[(3,3,3-trifluoropropyl)thio]-5'-adenylic acid, monohydrate with (dichloromethylene)diphosphonic acid}、

USP 5,721,219に記載された、2-プロピルチオ-5'-アデニル酸・モノハイドライド・(ジフルオロメチレン)ジフォスホン酸 {2-propylthio-5'-adenylic acid, monohydrate with (difluoromethylene)diphosphonic acid}、

USP 4,529,596、USP 4,847,265又はUSP 5,576,328に記載された、メチル (+)-(S)- $\alpha$ -(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート {methyl (+)-(S)- $\alpha$ -(2-chloropheny

1)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetate}、又は、

USP 5,288,726若しくはWO 02/04461に記載された、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン {2-acetoxy-5-( $\alpha$ -cyclopropylcarbonyl-2-fluorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine} であり、好適には、5-[(2-クロロフェニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン、メチル (+)-(S)- $\alpha$ -(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート又は2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジンであり、更に好適には、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジンである。

#### 【0011】

また、本発明の医薬組成物の有効成分の一つであるACAT阻害剤は、例えば、

WO 92/09561に記載された、(±)-N-(1,2-ジフェニルエチル)-2-(2-オクチルオキシフェニル)アセタミド {(±)-N-(1,2-diphenylethyl)-2-(2-octyloxyphenyl)acetamide}、

USP 5,491,172、USP 5,633,287、USP 6,093,719、USP 6,124,309若しくはUSP 6,143,755に記載された、2,6-ジイソプロピルフェニル-N-[(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)アセチル]スルファメート {2,6-diisopropylphenyl-N-[(2,4,6-triisopropylphenyl)acetyl]sulfamate}、

USP 5,120,738に記載された(1S,2S)-2-[3-(2,2-ジメチルプロピル)-3-ノニルウレイド]シクロヘキサン-1-イル-3-[(4R)-N-(2,2,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサン-4-カルボニル)アミノ]プロピオネート {(1S,2S)-2-[3-(2,2-dimethylpropyl)-3-nonylureido]cyclohexane-1-yl-3-[(4R)-N-(2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxane-4-carbonyl)amino]propionate}、

USP 5,990,173に記載された、(S)-2',3',5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- $\alpha$ -ドデシルチオ- $\alpha$ -フェニルアセタニリド { (S)-2',3',5'-trimethyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodecylthio- $\alpha$ -phenylacetanilide } 、

USP 5,849,732に記載された、1-(3-ターシャリーブチル-2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレア { 1-(3-tert-butyl-2-hydroxy-5-methoxyphenyl)-3-(2-cyclohexylethyl)-3-(4-dimethylaminophenyl)urea } 、

WO 96/26948に記載された、(-)-4-{(4R,5R)-2-[3-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレイドメチル]-4,5-ジメチル-1,3-ジオキソラン-2-イル}フェニルフォスフェート { (-)-4-{(4R,5R)-2-[3-(2,6-diisopropylphenyl)ureidomethyl]-4,5-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl}phenyl phosphate } 、

EP 987254に記載された、N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-[4-[2-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]アセタミド { N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]-2-[4-[2-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]acetamide } 、

USP 5,475,130に記載された、N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-2-テトラデシルチオアセタミド { N-(2,6-diisopropylphenyl)-2-tetradecylthio acetamide } 、

USP 5,733,931に記載された、トランス-1,4-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]シクロヘキサン { trans-1,4-bis[[1-cyclohexyl-3-(4-dimethylaminophenyl)ureido]methyl]cyclohexane } 、

WO 96/10559に記載された、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]ウレア { 1-benzyl-1-[3-(pyrazol-3-yl)benzyl]-3-[2,4-bis(methylthio)-6-methylpyridin-3-yl]urea } 、

USP 5,990,150若しくはUSP 6,127,403に記載された、N-(4,6-ジメチル

－1－ペンチルインドリン－7－イル）－2，2－ジメチルプロパンアミド {N-(4,6-dimethyl-1-pentylindolin-7-yl)-2,2-dimethylpropanamide}、又は

USP 6,063,806若しくはUSP 6,200,988に記載された、N－（1－オクチル－5－カルボキシメチル－4，6－ジメチルインドリン－7－イル）－2，2－ジメチルプロパンアミド {N-(1-octyl-5-carboxymethyl-4,6-dimethylindolin-7-yl)-2,2-dimethylpropanamide} であり、好適には、2，6－ジイソプロピルフェニル－N－〔（2，4，6－トリイソプロピルフェニル）アセチル〕スルファメート、（S）－2'，3'，5'－トリメチル－4'－ヒドロキシ－ $\alpha$ －ドデシルチオ－ $\alpha$ －フェニルアセタニリド、（－）－4－〔（4R，5R）－2－〔3－（2，6－ジイソプロピルフェニル）ウレイドメチル〕－4，5－ジメチル－1，3－ジオキソラン－2－イル〕フェニルフォスフェート、N－（2，6－ジイソプロピルフェニル）－2－テトラデシルチオアセタミド、トランス－1，4－ビス〔〔1－シクロヘキシル－3－（4－ジメチルアミノフェニル）ウレイド〕メチル〕シクロヘキサン、1－ベンジル－1－〔3－（ピラゾール－3－イル）ベンジル〕－3－〔2，4－ビス（メチルチオ）－6－メチルピリジン－3－イル〕ウレア、N－（4，6－ジメチル－1－ペンチルインドリン－7－イル）－2，2－ジメチルプロパンアミド又はN－（1－オクチル－5－カルボキシメチル－4，6－ジメチルインドリン－7－イル）－2，2－ジメチルプロパンアミドであり、更に好適には、（S）－2'，3'，5'－トリメチル－4'－ヒドロキシ－ $\alpha$ －ドデシルチオ－ $\alpha$ －フェニルアセタニリド、（－）－4－〔（4R，5R）－2－〔3－（2，6－ジイソプロピルフェニル）ウレイドメチル〕－4，5－ジメチル－1，3－ジオキソラン－2－イル〕フェニルフォスフェート、トランス－1，4－ビス〔〔1－シクロヘキシル－3－（4－ジメチルアミノフェニル）ウレイド〕メチル〕シクロヘキサン又はN－（1－オクチル－5－カルボキシメチル－4，6－ジメチルインドリン－7－イル）－2，2－ジメチルプロパンアミドであり、特に好適にはN－（1－オクチル－5－カルボキシメチル－4，6－ジメチルインドリン－7－イル）－2，2－ジメチルプロパンアミドである。

【0012】

本発明の医薬組成物の有効成分あるADP受容体拮抗剤又はACAT阻害剤は、所望に応じて、常法に従って塩にすることができる。例えば、溶媒中（例えばエーテル類、エステル類又はアルコール類であり得、好適にはエーテル類）、相当する酸と室温で5分乃至30分間処理し、析出した結晶を濾取するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としては弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩又は燐酸塩等の鉱酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩又はマレイン酸塩等カルボン酸塩；又はグルタミン酸塩若しくはアスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

### 【0013】

また、本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤又はACAT阻害剤は、所望に応じて、常法に従って塩基と処理することにより、それぞれ相当する薬理上許容される塩にすることができる。例えば、溶媒中（例えばエーテル類、エステル類又はアルコール類であり得、好適にはアルコール類）、相当する塩基と室温で5分乃至30分間処理し、析出した結晶を濾取するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩であり得、好適にはアルカリ金属塩（特にナトリウム塩又はカルシウム塩）である。

## 【0014】

本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤又はACAT阻害剤は、各々幾何異性体、又は不斉炭素を含む場合には立体異性体が存在するが、その各々或いはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

## 【0015】

本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤又はACAT阻害剤は、各々水和物として存在することができるが、その各々或はそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

## 【0016】

本発明に於いて、「同時に」投与する、とは、ほぼ同じ時間に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、単一の組成物として投与するのが好ましい。

## 【0017】

本発明に於いて、「時間を置いて別々に」投与する、とは、異なった次官に別々に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、例えば、最初に、ADP受容体拮抗剤を投与し、次いで、決められた時間後に、ACAT阻害剤を投与したり、或いは、最初にACAT阻害剤を投与し、次いで、決められた時間後に、ADP受容体拮抗剤を投与したりすることをいう。

## 【0018】

本発明の医薬組成物に於いて、

好適には、

(1) ADP受容体拮抗剤が、5-[ (2-クロロフェニル) メチル ] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、N-[2-(メチルチオ) エチル] -2-[ (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) チオ] -5'-アデニル酸・モノヒドライド・(ジクロロメチレン) ジフォスホン酸、2-プロピルチオ-5'-アデニル酸・モノヒドライド・(ジフルオロメチレン) ジフォスホン酸、メチル (+) - (S) - $\alpha$ -(2-クロロフェニル) -6, 7-ジヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-5(4H)-アセテート又は2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、或いはそれら

の薬理上許容される塩である医薬組成物、

(2) ADP受容体拮抗剤が、5-[(2-クロロフェニル)メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン・塩酸塩、N-[2-(メチルチオ)エチル]-2-[(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)チオ]-5'-アデニル酸・モノヒドライド・(ジクロロメチレン)ジフォスホン酸、2-プロピルチオ-5'-アデニル酸・モノヒドライド・(ジフルオロメチレン)ジフォスホン酸、メチル (+) - (S) -  $\alpha$  - (2-クロロフェニル)-6, 7-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート・硫酸塩、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又は2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン・塩酸塩である医薬組成物、

(3) ADP受容体拮抗剤が、5-[(2-クロロフェニル)メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩である医薬組成物、

(4) ADP受容体拮抗剤が、5-[(2-クロロフェニル)メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン・塩酸塩である医薬組成物、

(5) ADP受容体拮抗剤が、N-[2-(メチルチオ)エチル]-2-[(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)チオ]-5'-アデニル酸・モノヒドライド・(ジクロロメチレン)ジフォスホン酸又はその薬理上許容される塩である医薬組成物、

(6) ADP受容体拮抗剤が、メチル (+) - (S) -  $\alpha$  - (2-クロロフェニル)-6, 7-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート又はその薬理上許容される塩である医薬組成物、

(7) ADP受容体拮抗剤が、メチル (+) - (S) -  $\alpha$  - (2-クロロフェニル)-6, 7-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート・硫酸塩である医薬組成物、



(8) ADP受容体拮抗剤が、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン又はその薬理上許容される塩である医薬組成物、

(9) ADP受容体拮抗剤が、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン又は2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン・塩酸塩である医薬組成物、

(10) ACAT阻害剤が、2, 6-ジイソプロピルフェニル-N-[(2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル)アセチル]スルファメート、(S)-2', 3', 5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- $\alpha$ -ドデシルチオ- $\alpha$ -フェニルアセタニリド、(-)-4-{(4R, 5R)-2-[3-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレイドメチル]-4, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル}フェニルフォスフェート、N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-テトラデシルチオアセタミド、トランス-1, 4-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]シクロヘキサン、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]ウレア、N-(4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、又は、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、或いは、それらの薬理上許容される塩である医薬組成物、

(11) ACAT阻害剤が、(±)-N-(1, 2-ジフェニルエチル)-2-(2-オクチルオキシフェニル)アセタミド、2, 6-ジイソプロピルフェニル-N-[(2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル)アセチル]スルファメート、(1S, 2S)-2-[3-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-ノニルウレイド]シクロヘキサン-1-イル-3-[(4R)-N-(2, 2, 5, 5-テトラメチル-1, 3-ジオキサン-4-カルボニル)アミノ]プロピオネート、(S)-2', 3', 5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- $\alpha$ -ドデシルチ

オー $\alpha$ -フェニルアセタニリド、1-(3-ターシャリーブチル-2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレア・モノ塩酸塩、(-)-4-{(4R, 5R)-2-[3-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレイドメチル]-4, 5-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル}フェニルフォスフェート・モノナトリウム塩、N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-[4-[2-(オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]アセタミド、N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-テトラデシルチオアセタミド、トランス-1, 4-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]シクロヘキサン、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]ウレア、N-(4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド・硫酸塩である医薬組成物、

(12) ACAT阻害剤が、(S)-2', 3', 5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- $\alpha$ -ドデシルチオ- $\alpha$ -フェニルアセタニリド、(-)-4-{(4R, 5R)-2-[3-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレイドメチル]-4, 5-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル}フェニルフォスフェート、トランス-1, 4-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]シクロヘキサン、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]ウレア、又は、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド或いはそれらの薬理上許容される塩である医薬組成物、

(13) ACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩である医薬組成物、

(14) ACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩である医薬組成物を挙げることができる。

# 【0019】

また、本発明の医薬組成物としては、(1)-(9)及び(10)-(14)からなる群より、各々任意に選択し、組み合わせたものを挙げることでもでき、その組み合わせに於ける好適なものとしては、例えば、

(15) ADP受容体拮抗剤が、5-[ (2-クロロフェニル) メチル ] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、N-[2-(メチルチオ) エチル] -2-[ (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) チオ ] -5'-アデニル酸・モノヒドライド・(ジクロロメチレン) ジフォスホン酸、2-プロピルチオ-5'-アデニル酸・モノヒドライド・(ジフルオロメチレン) ジフォスホン酸、メチル (+) - (S) -  $\alpha$  - (2-クロロフェニル) -6, 7-ジヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-5 (4H) -アセテート又は2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、或いはそれらの薬理上許容される塩であり、

ACAT阻害剤が、2, 6-ジイソプロピルフェニル-N-[ (2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル) アセチル ] スルファメート、(S) -2', 3', 5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- $\alpha$ -ドデシルチオ- $\alpha$ -フェニルアセタニリド、(-) -4-{ (4R, 5R) -2-[3-(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレイドメチル] -4, 5-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル} フェニルフォスフェート、N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル) -2-テトラデシルチオアセタミド、トランス-1, 4-ビス [ [1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル) ウレイド] メチル ] シクロヘキサン、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル) ベンジル] -3-[2, 4-ビス (メチルチオ) -6-メチルピリジン-3-イル] ウレア、N-(4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、又は、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチル

インドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、或いは、それらの薬理上許容される塩である医薬組成物、

(16) ADP受容体拮抗剤が、5-[ (2-クロロフェニル) メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン・塩酸塩、N-[2-(メチルチオ) エチル]-2-[ (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) チオ]-5'-アデニル酸・モノヒドライド・(ジクロロメチレン) ジフォスホン酸、2-プロピルチオ-5'-アデニル酸・モノヒドライド・(ジフルオロメチレン) ジフォスホン酸、メチル (+)-(S)- $\alpha$ -(2-クロロフェニル)-6, 7-ジヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-5(4H)-アセテート・硫酸塩、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン又は2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン・塩酸塩であり、

ACAT阻害剤が、(±)-N-(1, 2-ジフェニルエチル)-2-(2-オクチルオキシフェニル) アセタミド、2, 6-ジイソプロピルフェニル-N-[ (2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル) アセチル] スルファメート、(1S, 2S)-2-[3-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-ノニルウレイド] シクロヘキサン-1-イル-3-[ (4R)-N-(2, 2, 5, 5-テトラメチル-1, 3-ジオキサン-4-カルボニル) アミノ] プロピオネート、(S)-2', 3', 5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- $\alpha$ -ドデシルチオ- $\alpha$ -フェニルアセタニリド、1-(3-ターシャリーブチル-2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(4-ジメチルアミノフェニル) ウレア・モノ塩酸塩、(-)-4-{ (4R, 5R)-2-[3-(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレイドメチル]-4, 5-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル} フェニルフォスフェート・モノナトリウム塩、N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-[4-[2-(オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] アセタミド、N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2

ーテトラデシルチオアセタミド、トランス-1, 4-ビス [ [1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]シクロヘキサン、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]ウレア、N-(4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド・硫酸塩である医薬組成物、

(17) ADP受容体拮抗剤が、5-[ (2-クロロフェニル)メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩であり、

ACAT阻害剤が、(S)-2', 3', 5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- $\alpha$ -ドデシルチオ- $\alpha$ -フェニルアセタニリド、(-)-4-{ (4R, 5R)-2-[3-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレイドメチル]-4, 5-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル}フェニルフォスフェート、トランス-1, 4-ビス [ [1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]シクロヘキサン、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]ウレア、又は、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド或いはそれらの薬理上許容される塩である医薬組成物、

(18) ADP受容体拮抗剤が、メチル (+)-(S)- $\alpha$ -(2-クロロフェニル)-6, 7-ジヒドロチエノ [3, 2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート又はその薬理上許容される塩であり、

ACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩である医薬組成物、

(19) ADP受容体拮抗剤が、メチル (+)-(S)- $\alpha$ -(2-クロロフェニル)-6, 7-ジヒドロチエノ [3, 2-c]ピリジン-5(4H)-ア

セテート・硫酸塩であり、

A C A T 阻害剤が、N-（1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル）-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩である医薬組成物、

（20） A D P 受容体拮抗剤が、2-アセトキシ-5-（ $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン又はその薬理上許容される塩であり、

A C A T 阻害剤が、N-（1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル）-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩である医薬組成物を挙げることができる。

#### 【0020】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の医薬組成物の有効成分である A D P 受容体拮抗剤は、USP 4,051,141、USP 4,127,580、USP 5,955,447、USP 5,721,219、USP 4,529,596、USP 4,847,265、USP 5,576,328、USP 5,288,726又はWO 02/04461に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

#### 【0021】

また、本発明の医薬組成物の有効成分である A C A T 阻害剤は、WO 92/09561、USP 5,491,172、USP 5,633,287、USP 6,093,719、USP 6,124,309、USP 6,143,755、USP 5,120,738、USP 5,990,173、USP 5,849,732、WO 96/26948、EP 987254、USP 5,475,130、USP 5,733,931、WO 96/10559、USP 5,990,150、USP 6,127,403、USP 6,063,806又はUSP 6,200,988に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

#### 【0022】

本発明の A D P 受容体拮抗剤と A C A T 阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物は、優れた大動脈に於ける動脈硬化抑制及び四肢関節部での黄色腫の発症抑制作用を有し、毒性も弱いため、動脈硬化症の予防薬又は治療薬（特に、治療薬）として有用である。尚、本発明の A D P 受容体拮抗剤と A C A T 阻害剤は、それらが組み合わせられ使用されることより、各々単剤で

投与された場合に比べ、優れた効果を示す。

### 【0023】

本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤とACAT阻害剤は、各々単独で別々の単位投与形態に、又は混合して物理的に1個の単位投与形態に調製することができる。

### 【0024】

本発明の医薬組成物を、上記疾患の予防薬又は治療薬として使用する場合には、本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤とACAT阻害剤を、各々それ自体或いは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

### 【0025】

これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチル

セルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、乳化剤（例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；及び、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

#### 【0026】

本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤とACAT阻害剤の投与量と投与比率は、個々の薬剤の活性、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により変化し得る。

#### 【0027】

その投与量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、各々、1回当たり下限 0.1mg（好適には 0.5mg）、上限 1000mg（好適には 500mg）を、非経口的投与の場合には、1回当たり下限 0.01mg（好適には 0.05mg）、上限 100mg（好適には 50mg）を、成人に対して1日当たり1乃至6回、症状に応じて、同時に又は時間を置いて別々に投与することができる。

#### 【0028】

尚、ADP受容体拮抗剤は、本来的な用途である血液凝固阻止剤としての用量よりも、本発明に於ける動脈硬化症の予防又は治療の用途の場合、それらの用量は低めになり得、また、ACAT阻害剤との併用による優れた効果により、投与



量を更に下げることができる。

### 【0029】

また、本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤とACAT阻害剤の投与量の比率も、また、大幅に変わりうるが、例えばADP受容体拮抗剤とACAT阻害剤の投与量比率は、重量比で、1 : 10000 乃至 10000 : 1 の範囲内であり得、好適には、1 : 1000 乃至 1000 : 1 であり、更に好適には、1 : 100 乃至 100 : 1 である。

### 【0030】

特に、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン又は2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン塩酸塩と、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩との投与量比率は、重量比で、好適には、1 : 200 乃至 200 : 1 である。

### 【0031】

#### 実施例

以下に、試験例及び製剤例をあげて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

### 【0032】

#### 試験例 1

雄性ニュージーランド白ウサギ（体重 1.0~1.5kg）にコレステロール食（0.5% コレステロール、3% ピーナッツオイル及び 3% ココナッツオイル）を以下の給餌量で10週間負荷し実験を行った。最初の2週間は 40g、次の4週間は 50g、そして最後の4週間は 60g ずつ給餌した。コレステロール食負荷2週後に、ナイロン糸を右大腿動脈から横隔膜付近まで無菌的に挿入し、腹部大動脈及び右大腿動脈に慢性的な内皮傷害を引き起こした。ナイロン糸は8週間挿入部位に固定されたままであった。手術後、血清中総コレステロール値、中性脂肪値、血小板凝集率及び体重の各群における平均値がほぼ均一になるように群分けを行い、

血小板凝集抑制剤と A C A T 阻害剤を単剤又は併用経口投与した。投与 8 週後に動物を安楽死させた後、右大腿動脈を摘出し、大動脈硬化病変面積率の算出を行った。右大腿動脈（腸骨動脈分岐部から 1cm）を進展後、デジタルカメラ（COOL PX990、株式会社ニコン）を用いて撮影し、画像解析装置を用いて内腔表面積と動脈硬化病変面積を測定し、大動脈内腔表面積に対する動脈硬化病変面積率を算出した。また、腸骨動脈分岐部から大腿動脈側へ 1cm の部分を切り出し、メタノール・カルノア液中で固定後、パラフィンブロックを作製した。薄切後、エラスチカ・マッソン染色及び抗ヒト  $\alpha$  アクチン抗体（1A4）を用いた免疫染色を行い、画像解析装置を用いて内膜肥厚度および平滑筋細胞占有率を算出した。結果を表 1 に示す。尚、表中、化合物 A は、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジンを、また化合物 B は、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩を示す。

[表 1]

| 投与群<br>(投与量)                       | 病変面積率(%)          | 内膜肥厚度(%)          | 平滑筋細胞占有率(%)      |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| コントロール群                            | 63.6 $\pm$ 15.4   | 266.6 $\pm$ 120.5 | 8.5 $\pm$ 5.3    |
| 化合物 A<br>(1mg/kg)                  | 47.2 $\pm$ 14.2   | 275.4 $\pm$ 153.4 | 5.5 $\pm$ 1.5    |
| 化合物 B<br>(3mg/kg)                  | 40.6 $\pm$ 19.8*  | 60.0 $\pm$ 34.2** | 25.6 $\pm$ 14.8* |
| 化合物 A (1mg/kg)<br>+ 化合物 B (3mg/kg) | 24.2 $\pm$ 16.6** | 46.3 $\pm$ 30.1** | 31.2 $\pm$ 15.9* |

\*: Dunnett の多重比較検定においてコントロール群に対する有意差が 5% 未満

\*\* : Dunnett の多重比較検定においてコントロール群に対する有意差が 1% 未満

#### 製剤例 1

##### 錠剤

2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (10.0mg)、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩 (30.0mg)、乳糖 (408.0mg)、トウモロコシデンプン (50.0mg) 及びステアリン酸マグネシウム (2.0mg) を混合し、打錠機により打錠して、1 錠 500mg の錠剤とする。この錠剤は必要に応じて、コーティング（好適には糖衣）を施すことができる。

#### 【0033】

##### 【発明の効果】

本発明の、ADP 受容体拮抗剤と ACAT 阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物は、優れた大動脈に於ける動脈硬化抑制及び四肢関節部での黄色腫の発症抑制作用を有し、毒性も弱いため、温血動物（特に人）に対する動脈硬化症或いは、虚血性心疾患、虚血性脳疾患、末梢循環不全症等の動脈硬化に由来する疾患の予防薬又は治療薬（特に、治療薬）として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

本発明は、優れた抗動脈硬化作用を有する医薬組成物を提供する。

【解決手段】

本発明の動脈硬化症又は動脈硬化に由来する疾患の予防又は治療の為の医薬組成物は、ADP受容体拮抗剤とACAT阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与することを特徴とする。

【選択図】

なし。

認定・付加情報

|         |                |
|---------|----------------|
| 特許出願の番号 | 特願 2002-209165 |
| 受付番号    | 50201052690    |
| 書類名     | 特許願            |
| 担当官     | 第五担当上席 0094    |
| 作成日     | 平成14年 7月19日    |

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 7月18日

次頁無

特願 2 0 0 2 - 2 0 9 1 6 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 1 8 5 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 5 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号

氏 名

三共株式会社